

# **BAB 1**

## **PENDAHULUAN**

Pada bab ini akan dibahas mengenai latar belakang dan tujuan penelitian.

### **1.1. Latar Belakang Penelitian**

Akhir-akhir ini berbagai negara di belahan dunia mulai dilanda berbagai macam wabah penyakit yang berakibat pada banyaknya korban sakit dan meninggal sehingga berdampak buruk pada keadaan negara tersebut di berbagai bidang. Dunia kesehatan telah berusaha untuk dapat mengatasi hal tersebut mulai dari bantuan tenaga medis dan sukarelawan. Dunia kefarmasian dituntut untuk dapat mengembangkan penemuan obat-obat baru dengan mengikuti perkembangan penyakit yang sedang ada sekarang. Selain itu dengan berkembangnya berbagai variasi penyakit serta belum adanya obat yang baik untuk penyakit tertentu dan makin banyaknya virus, kuman, bakteri, faktor perantara lainnya yang semakin kebal terhadap berbagai jenis obat-obat tertentu, adanya berbagai efek samping yang tidak dikehendaki dari berbagai obat yang sudah beredar di pasaran, menyebabkan perlunya dilakukan suatu usaha penelitian lebih lanjut untuk mengembangkan suatu obat baru atau memodifikasi struktur senyawa dari obat yang sudah ada. Penemuan obat baru tersebut bertujuan untuk pengobatan suatu jenis penyakit tertentu, meningkatkan efektivitas dan kekuatan obat, menurunkan efek samping atau toksisitas, meningkatkan selektivitas obat dan meningkatkan kenyamanan pemakaian obat bagi penderita. (Block, 1991)

Pengembangan senyawa obat baru dapat dilakukan dengan memodifikasi struktur obat sehingga didapatkan suatu senyawa obat baru yang aktivitas biologisnya dan efektivitasnya meningkat. Faktor-faktor yang

dapat mempengaruhi aktivitas biologisnya adalah sifat fisika dan kimia senyawa tersebut. Sifat fisika kimia berperan pada proses absorpsi dan distribusi obat serta harus menunjang orientasi khas molekul pada permukaan reseptor. Sifat fisika dan kimia yang mempengaruhi aktivitas biologis tersebut dikelompokkan menjadi tiga yaitu sifat lipofilik, elektronik, sterik. Sifat lipofilik mempengaruhi kemampuan senyawa tersebut menembus membran sel dan fase farmakokinetik obat, sifat elektronik mempengaruhi proses penembusan ke membran biologis dan juga berperan pada proses interaksi obat-reseptor sedangkan sifat sterik mempengaruhi keserasian interaksi senyawa dengan reseptor dalam sel dan fase farmakodinamik obat (Siswandono dan Soekardjo, 2000)

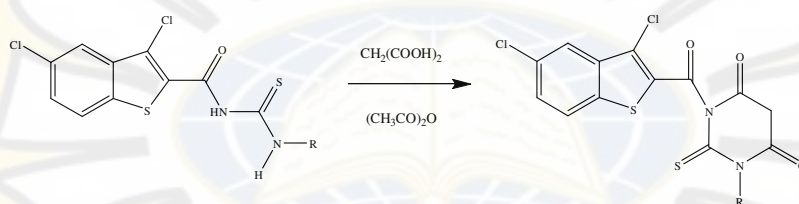
Modifikasi terhadap struktur senyawa urea telah dilakukan oleh Siswandono (1998), dengan melakukan sintesis suatu senyawa benzoilurea. Sintesis tersebut dilakukan melalui reaksi asilasi antara salah satu gugus urea dengan gugus benzoil dari turunan benzoil klorida. Pengujian aktivitas terhadap senyawa hasil sintesis tersebut ternyata menunjukkan efek pada sistem saraf pusat yang dihasilkan oleh bromisoval atau serupa dengan senyawa turunan barbiturat.

Modifikasi struktur obat penekan sistem saraf pusat telah dilakukan pada barbiturat dengan mengganti atom oksigen (O) dengan atom sulfur (S) pada  $C_2$  menjadi suatu tiopental. Penggantian atom ini menyebabkan senyawa hasil modifikasi menjadi lebih lipofil. Hal ini mengakibatkan terjadinya peningkatan kekuatan penembusan membran biologis terutama sawar darah otak, sehingga mula kerja obat menjadi lebih cepat dan masa kerjanya singkat (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Berdasarkan hal tersebut dilakukan modifikasi urea dengan mengganti atom oksigen (O) pada  $C_2$  dengan atom sulfur (S) menjadi senyawa tiourea. Senyawa tiourea diperkirakan akan memiliki aktivitas yang lebih baik,

karena sifatnya yang lebih non polar atau lipofilik dibandingkan dengan urea akan memudahkan penembusan membran biologis terutama sawar darah otak. Hal ini mengakibatkan jumlah obat yang berinteraksi dengan reseptor juga menjadi lebih besar.

Selanjutnya telah dikembangkan juga senyawa obat baru yang memiliki aktivitas sebagai penekan sistem saraf pusat yaitu benzoiltiourea. Sintesis senyawa ini melalui reaksi asilasi antara tiourea dengan benzoil klorida. Hasil uji aktivitas terhadap penekan sistem saraf pusat juga menunjukkan bahwa aktivitas benzoiltiourea lebih besar dibandingkan benzoilurea (Suzana dkk., 2004).

Rancangan penelitian yang akan dilakukan didasarkan pada penelitian sebelumnya yaitu dengan mereaksikan 3,5-diklorobenzo[b]tiofen-2-karbonilklorida dengan arilamina menggunakan ammonium tiosianat. Hasil dari reaksi tersebut direaksikan dengan asam malonat dalam anhidrida asetat menghasilkan 3-aril-1-[(3,5-diklorobenzo[b]teno-2-il)karbonil]dihidro-2-tioksopirimidin-4,6-dion dapat dilihat pada gambar 1.1 (Thakar, *et al.*, 2004).

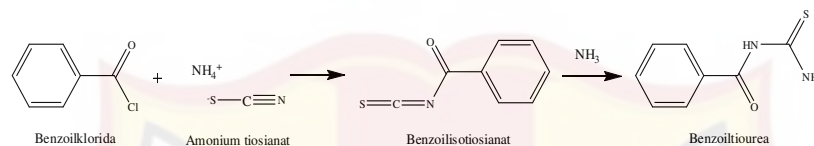


**Gambar 1.1.** Reaksi pembentukan 3-aril-1-[(3,5-diklorobenzo[b]teno-2-il)karbonil]dihidro-2-tioksopirimidin-4,6-dion.

Mengacu pada penelitian tersebut di atas maka penelitian yang akan dilakukan adalah dengan melakukan reaksi antara benzoilklorida dengan amonium tiosianat menggunakan pelarut yang sesuai menghasilkan

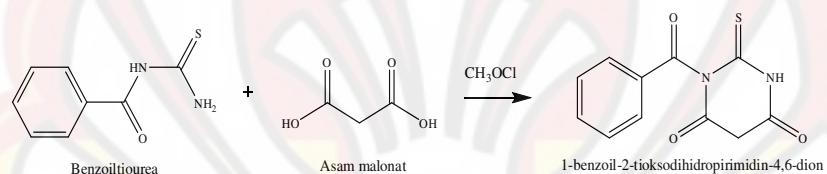
senyawa benzoilisotiosianat. Kemudian benzoilisotiosianat tersebut direaksikan dengan amonia membentuk benzoiltiourea pada gambar 1.2. Tahap berikutnya adalah siklisasi benzoiltiourea dengan asam malonat dalam asetilklorida yang diharapkan akan terbentuk suatu senyawa yang memiliki cincin yang sama yaitu pirimidin pada gambar 1.3.

Tahap pertama :



**Gambar 1.2.** Reaksi pembentukan benzoiltiourea.

Tahap kedua :



**Gambar 1.3.** Reaksi pembentukan 1-benzoyl-2-tioksodihidropirimidin-4,6-dion.

Senyawa hasil modifikasi diperkirakan mempunyai lipofilitas yang tinggi, koefisien partisi lemak/air yang meningkat sehingga diharapkan lebih mudah menembus membran biologis, sampai pada batas lipofilitas yang optimal. Selain itu perubahan sifat elektronik dan sterik dari senyawa turunan benzoilurea tersebut dapat mempengaruhi proses interaksi dengan reseptor. Dengan demikian perubahan sifat fisik senyawa yang tersebut diikuti dengan peningkatan aktivitas biologis.



### 1.2. Rumusan Masalah Penelitian

Berdasarkan hal-hal di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Apakah reaksi benzoiltiourea dengan asam malonat dalam asetilklorida dapat membentuk senyawa 1-benzoil-2-tioksodihidropirimidin-4,6-dion (yang memiliki cincin pirimidin)?
- b. Berapa lama waktu pemanasan yang diperlukan untuk dapat membentuk senyawa 1-benzoil-2-tioksodihidropirimidin-4,6-dion?

### 1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini dilakukan adalah :

- a. Untuk mendapatkan senyawa 1-benzoil-2-tioksodihidropirimidin-4,6-dion yang memiliki cincin pirimidin dari hasil reaksi antara benzoiltiourea dengan asam malonat dalam asetilklorida
- b. Menentukan waktu pemanasan optimum yang diperlukan untuk membentuk senyawa 1-benzoil-2-tioksodihidropirimidin-4,6-dion.

### 1.4. Hipotesis Penelitian

- a. Senyawa 1-benzoil-2-tioksodihidropirimidin-4,6-dion dapat dihasilkan melalui reaksi antara benzoiltiourea dan asam malonat dalam asetilklorida.

### 1.5. Manfaat Penelitian

Dengan diperolehnya senyawa 1-benzoil-2-tioksodihidropirimidin-4,6-dion diharapkan memberikan sumbangan kepada dunia kefarmasian khususnya dalam rangka pengembangan obat baru yang memiliki aktivitas biologis yang lebih baik dan bermanfaat bagi dunia kesehatan.